Der propriozeptive Tonusreflex des Froschherzens

und seine

Sensibilisierung durch Herzglykoside.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Paul Wichels

aus Geestemünde,

approbierter Arzt.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Sonderabdruck aus Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie, Band 179.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin.

1920.

Der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
vorgelegt am 30. Juli 1919.

Referent: Herr Professor Dr. Loewe.
Korreferent: Herr Professor Dr. Heubner.

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt.

In Gestalt des schlagend überlebenden Herzstreifens hat Loewe [2]) eine Methode beschrieben, die ermöglicht, über die Herzfunktion in physiologischer und pharmakologischer Hinsicht nähere Aufschlüsse zu erhalten. Der Vorteil der Methode liegt in der Umwandlung des Hohlmuskels in einen Längsmuskel und darin, dass sie erlaubt, die einzelnen Abschnitte des Herzens getrennt zu studieren. In der Tat hat sich diese Methode u. a. bereits in pharmakologischer Hinsicht als brauchbar erwiesen. So hat zum Beispiel F. Harries [3]) durch sie die Adrenalineinwirkung auf Herzteile von verschiedenem Ganglien-gehalt untersuchen können. Adrenalin wirkt unabhängig von dem Gangliengehalt, und seine Wirkung unterscheidet sich bei tiefen Kammerstreifen nicht wesentlich von der auf das ganze unter Erhaltung der Acceleransapparate überlebende Herz.

Um so auffälliger war es, dass Loewe mit Digitaliskörpern, und zwar sowohl in geringen wie in hohen Dosen, wenigstens an ganglienzellarmen Streifenpräparaten, d. h. an Muskelstreifen, die in einem gewissen Abstand von der Vorhof-Kammergrenze abgetrennt werden — „tiefe Kammerstreifen" —, niemals deren eigentliche Herzwirkung hervorrufen konnte. Der Digitaliseinfluss äusserte sich in hohen Dosen zwar in einer Steigerung der Schlaggrösse, in der Abnahme der Frequenz, zuweilen auch in der Umwandlung der gruppenweise unterbrochenen Schlagtätigkeit in eine kontinuierliche oder in der Verlängerung der Schlagperioden, aber alle diejenigen Wirkungen, die am ganzen Herzen als spezifisch angesehen werden, blieben aus.

---

1) Mitt. I u. II erschienen in der Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.; vgl. die beiden folgenden Zitate.

2) Loewe, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 6, S. 1. 1918.

3) Harries, ebenda S. 13.

Bei der Auffälligkeit dieses Befundes bin ich gern der Anregung nachgekommen, dieses Verhalten näher zu analysieren.

2.

Methodik.

Die Versuchsanordnung war dieselbe, wie Loewe und Harries sie zu ihren Arbeiten benutzten.

Aus der Kammer des isolierten Froschherzens (R. temporaria) wurden tiefe Ringstreifen durch scharfen Scherenschlag entnommen, aus dem Vorhof meist Längsstreifen. Die Ringstreifen wurden an passender Stelle aufgeschnitten und ebenso wie die Vorhofstreifen zwischen zwei Federklammern in einem Umspülungsgefäss ausgespannt, das mit 50 ccm Ringerlösung[1]) gefüllt war. Die untere Klammer war an einem Glasrohr befestigt, das gleichzeitig der Sauerstoffdurchperlung diente und an seinem unteren Ende eine feine Oeffnung zum Austritt des Gases besass. Die obere Klammer wurde mit einem Schreibhebel verbunden. Die Temperatur des Bades entsprach der während der ganzen Versuchsperiode recht gleichmässigen Zimmertemperatur.

Die Vorhofstreifen schlugen unmittelbar nach ihrer Ausspannung im Bad spontan, während die tiefen Kammerringstreifen sich erst in 5—15 Minuten erholten und zu schlagen anfingen. In einigen Fällen waren leichte mechanische Reize zur Wiedergewinnung der rhythmischen Schlagfähigkeit erforderlich. Diese Reize wurden ebenso wie die Reize, die zur Prüfung der Erregbarkeit des Herzstreifens und seiner Tonusfunktion dienten, in der Weise ausgeübt, dass der schreibende Hebelarm, an dem der Muskelstreifen befestigt war, bis zu einer bestimmten Marke heruntergedrückt und dann losgelassen wurde, so dass das am anderen Hebelarm angebrachte Gegengewicht in einem kurzen ruckartigen Zug auf den Herzstreifen einwirkte.

Eine in gewisser Weise äusserlich gleichartige Suspensionsmethode hat übrigens auch Amsler[2]) beschrieben und schon vor Loewe veröffentlicht. Sie ist uns erst später bekannt geworden und mag daher an dieser Stelle erwähnt werden. Er hat das ausgeschnittene Herz zwischen zwei Klemmen, die an der Herzspitze und am Truncus arteriosus oder Venensinus befestigt waren, aufgehängt und ebenso wie Loewe in einem Badgefäss anstatt vermittels einer Durchspülungskanüle ernährt. Damit das Herz möglichst allseitig von der Badflüssigkeit berührt werde, hat er in der Kammerwand einen seitlichen Einschnitt angebracht. Er hat allerdings nie einzelne Herzteile isoliert zu erfassen gesucht. Das ist der wesentliche Unterschied gegenüber unserer Methode, die ja von vornherein darauf ausging, ganz bestimmte Streifen der Herzmuskulatur zu einer Prüfung herauszugreifen.

Als Träger der Digitaliswirkung wurden stets Digipuratlösungen benutzt.

---

1) 6,0 g Natriumchlorid, 0,075 g Kaliumchlorid, 0,1 g trockenes Calciumchlorid, 0,1 g Natriumbicarbonat im Liter.

2) Zentralbl. f. Physiol. 1917. S. 467.

Digipurat ist allerdings nicht konstant. Lehnert und Loeb [1]) haben das schon vor längerer Zeit gezeigt, und Gottlieb's Entgegnungen konnten diese Feststellungen nicht entkräften [2]). Auch seit den genannten Veröffentlichungen konnte im hiesigen Institut bei vielfachen Prüfungen zum Teil nach der hier bewährten Straub'schen Ganzfroschmethode [3]) ein Missverhältnis zwischen den von der Fabrik angegebenen und den wahren Wirkungswerten des Digipurats festgestellt werden. In einzelnen Fällen besassen die Lösungen beispielsweise nur 57 bezw. 67 % des angegebenen Wertes. Trotzdem konnte ich mich des Digipurats bedienen, weil die so entstehenden Fehler für meine Untersuchungen nicht ins Gewicht fallen.

Wenn ich die Unregelmässigkeiten der Werte des Digipurats vernachlässige und die vom Hersteller angegebenen Werte zugrunde lege, so entspricht 1 ccm der von mir verwandten Lösung 0,1 g Folia titrata. Straub [3]) gibt als Wert für 0,1 g Folia 2000 Froschdosen an. Dieser Wert entspricht nach ihm 0,73 mg Digitoxin. Digitoxin stellt er hinsichtlich der qualitativen und quantitativen Wirkung auf eine Stufe mit Strophanthin, und in der Tat können bei Versuchen am isolierten Herzen die Unterschiede beider Substanzen, die in der schnelleren Wirkung des Strophanthins bei entfernter Applikationsstätte liegen, vernachlässigt werden. Demnach entspricht die Konzentration an Digitalissubstanzen, die nach Zusatz von 1 ccm Digipurat in meinem Bade herrschte, einer Digitoxin- oder Strophanthinkonzentration von $1{,}4 \times 10^{-5}$ [4]).

Von der ausführlichen Wiedergabe meiner Versuchsprotokolle habe ich auf Wunsch der Redaktion im Hinblick auf die Zeitverhältnisse Abstand genommen. Auch aus meinem Kurvenmaterial kann ich aus dem gleichen Grunde nur ausgewählte Einzelbeispiele wiedergeben. In grossen Zügen gehen indessen die Versuchsergebnisse aus der nachfolgenden Beschreibung hervor. Um einen Überblick über den Gesamtumfang der angestellten Versuche zu geben, nehme ich indessen jeweils ausdrücklich auf die einzelnen Protokollnummern Bezug.

Die Kurven sind sämtlich von rechts nach links zu lesen. Abstrich = Systole. Zeitschreibung: Sekunden.

3.

Bei der Prüfung der Digitaliswirkung auf tiefe Kammerringstreifen, die zunächst vorgenommen wurde, bestätigten sich

1) Therapeut. Monatshefte 1914, Heft 3.
2) M. M. W. 1914 S. 813 u. 1916 S. 425.
3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 80 S. 51. 1916.
4) Gegen die ausschliessliche Verwendung von Digipurat in meinen Versuchen wäre noch ein weiterer Einwand zu erheben. Digipurat ist ja eine nur in gewissem Umfang gereinigte galenische Zubereitung und enthält daher nicht nur die herzspezifischen Substanzen der Droge. Die Bedenken, dass die im folgenden beschriebenen Wirkungen gar nicht seinen Herzglykosiden, sondern verunreinigenden Saponinen oder anderen Substanzen zuzuschreiben seien, werden aber dadurch zerstreut, dass diese Wirkungen seitdem in anderweitigen Versuchen des hiesigen Instituts auch mit Reinsubstanzen, wie z. B. kristallisiertem g-Strophanthin, erzielt worden sind.

die Angaben Loewe's. Wohl konnte eine geringe Steigerung der Schlaggrösse und eine unbedeutende Abnahme der Frequenz beobachtet werden, auch einmal die Umwandlung arhythmischen Schlagens für kurze Zeit in rhythmisches, von einer ausgesprochenen spezifischen Digitaliswirkung war aber nicht die Rede. Es wurden Dosen benutzt, die Digitoxinkonzentrationen von $0{,}7-3 \times 10^{-5}$ entsprachen. Sie vermochten niemals auch nur andeutungsweise eine systolische Wirkung herbeizuführen. In einem Zeitraum von 5—17 Minuten stand der Streifen diastolisch still, ein Ereignis, das man höchstens als eine unspezifische Schädigung durch die hohen Digitaliskonzentrationen auffassen kann. Kurze Zeit nach dem diastolischen Stillstand war die Anspruchsfähigkeit des Muskels noch nicht aufgehoben. Leichte mechanische Reize vermochten besonders nach Adrenalingabe den diastolisch stillstehenden Muskel entweder zu einmaligem Ausschlag oder auch zu verschieden langen Perioden rhythmischer Schlagtätigkeit zu veranlassen. Zuweilen liess sich eine Wirkung der Digitalis darin erkennen, dass der diastolisch stillstehende Streifen seine Erregbarkeit durch Adrenalin oder mechanischen Reiz verlor, aber diese Eigenschaft wieder gewann, wenn er nach Auswaschen der Digitalisstoffe längere oder kürzere Zeit in reiner Ringer-Lösung suspendiert wurde. In einem Falle (Versuch 3) war der 25 Minuten lang mit einer Konzentration entsprechend 2×10^{-5} Digitoxin behandelte Streifen noch 17 Stunden später durch mechanische Reize regelmässig zur Kontraktion zu bewegen. Bemerkenswert ist bei diesem Versuch ausserdem, dass der nach so langer Zeit noch erregbare Muskel 15 Stunden der Sauerstoffzufuhr entbehrt hatte. Es bestätigt dies die schon von Loewe hervorgehobene Erscheinung, dass der Herzmuskelstreifen des Frosches ein äusserst geringes Sauerstoffbedürfnis zeigt, eine Beobachtung, die in einem gewissen Gegensatze steht zu der Wichtigkeit, die verschiedene Forscher, auch Amsler, der gleichmässigen und reichlichen Sauerstoffzufuhr für das ausgeschnittene Froschherz beimessen.

Der ganglienzellfreie Herzmuskelstreifen aus der Kammer lässt also auch nach Behandlung mit hohen Digitalisgaben keine spezifische Wirkung erkennen.

4.

4. Bei der Prüfung des relativ ganglienzellreichen Vorhofs (Versuche 1, 7—11) stellte sich heraus, dass ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der in Schlagfrequenz und Schlaggrösse zum Ausdruck kommenden Digitaliswirkung am Vorhof und an der Kammer nicht besteht. Einer meiner Versuche (Versuch 8) zeigte zwar neben der Verminderung der Frequenz auch eine Erhöhung der Schlaggrösse. Das ist aber die einzige Wirkung, die ich am Vorhof

beobachten konnte. Allerdings habe ich keinen Streifen aufzuweisen, der Lucianische Perioden oder eine Verschlechterung der Schlagfolge schon vor der Digitalisgabe zeigte. So konnte ich keine Erfahrung darüber sammeln, ob nach einer Digitalisgabe ein Wiederaufleben der periodisch oder ganz erloschenen Schlagtätigkeit erfolgt.

5.

Wie Loewe bereits angedeutet hat, kann die Unwirksamkeit der Digitalis an den isolierten und als Längsmuskel behandelten Streifen vielleicht mit ihren Belastungsverhältnissen zusammenhängen. Um die Schlagfunktion eines Herzstreifens registrieren zu können, werden nämlich die Streifen so schwach wie möglich belastet, d. h. ihre Tonusfunktion wird nicht in Anspruch genommen. Nun kann vielleicht die Digitaliswirkung erst zum Ausdruck kommen, wenn durch eine geeignete Belastung Ansprüche an die Tonusfunktion gestellt werden.

Von diesen Verhältnissen suchte ich mich zu überzeugen, indem ich eine Beanspruchung der Tonusfunktion des Herzstreifens durch Dehnungsreize zu Hilfe nahm. Es zeigte sich, dass der Vorhofstreifen im Gegensatz zum Kammerstreifen auf den Reiz mit einem eigenartigen, fast augenblicklichen, steilen Übergang aus der diastolischen in maximal systolische Stellung reagierte. Bei niedrigeren Dosen Digitalis war der Reiz nicht wirksam. Dass der normale Herzstreifen diese Reaktion nicht aufweist, geht vielleicht am deutlichsten schon daraus hervor, dass in allen meinen Versuchen bis zu 24 Dehnungsreize erfolglos blieben, wenn sie kurze Zeit nach der Digitalisgabe ausgeübt wurden. Erst wenn die Digitalis eine gewisse Zeit auf den Streifen eingewirkt hatte, waren die Reize von Erfolg.

Das Zustandekommen dieser eigenartigen Erscheinung erfolgte frühestens 30 Minuten nach Behandlung mit einer Digitoxinkonzentration von $1{,}5 \times 10^{-5}$. In einem Falle (Versuch 9) konnte der systolische Dehnungsreflex noch 8 Minuten nach dem Auswaschen des mit Digitalis behandelten Streifens hervorgerufen werden, was wohl auf das längere Haften der Digitalissubstanzen im Streifen hindeutet. Ich sah ein früheres Eintreten der Erscheinung bei hohen Dosen und ein späteres bei niederen Konzentrationen (vgl. die Versuche 15—17). Der Dehnungsreiz war von Erfolg sowohl an dem rhythmisch schlagenden (Versuch 11, 15, 16) als auch an dem diastolisch stillstehenden Streifen (Versuch 9, 10, 17, 21); vgl. auch die Anfangsteile der Abb. 1 und 2, die sich auf die Versuche 16 (schlagender) und 21 (stillstehender Streifen) beziehen. Dies deutet darauf hin, dass es sich sicher nicht um eine zufällige Absterbeerscheinung handelt, sondern dass die Reaktionsfähigkeit nur von der Digitalisgabe abhängig ist; sonst müsste ja der

absterbende, diastolisch stillstehende Streifen eine bessere Reaktion zeigen.

Als einzige Digitaliswirkung sehen wir also am Vorhofstreifen eine eigenartige Tonusreaktion (Tonuserhöhung bis zu bleibendem Stillstand in extremer Systole) auf Dehnungsreize.

6.

Es ist naheliegend, anzunehmen, dass in dem verschiedenen Reichtum an nervösen Elementen der Grund liegt, warum der Vorhofstreifen zu der Beantwortung des Dehnungsreizes mit einer Systole befähigt ist, der Kammerstreifen aber nicht. Damit drängt sich die Frage auf, welcher Art die reizperzipierenden Elemente sind,

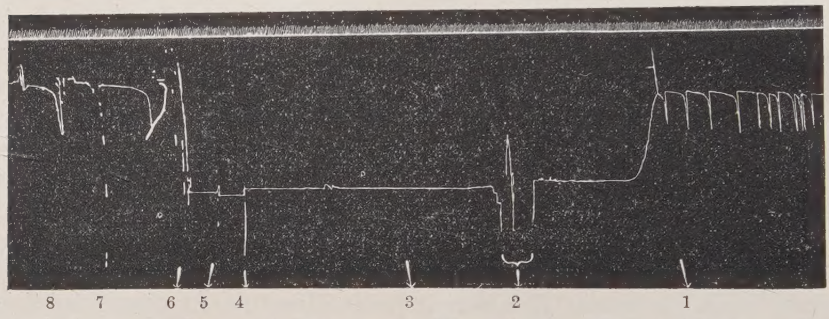

Abb. 1. Ausschnitt aus der Kurve des Versuchs 16. Bei 1: Dehnungsreiz, etwa 30 Min. nach $1{,}2 \times 10^{-5}$ Digitoxin; beantwortet mit Übergang in extrem systolischen Stillstand. Bei 2: Wechsel der Badflüssigkeit. Bei 3: Kokain 1×10^{-4}. Bei 4: Dehnungsreiz. Bei 5: Kokain 1×10^{-4} (zusammen 2×10^{-4}). Bei 6: Dehnungsreiz, der mit Übergang in die diastolische Ausgangsstellung beantwortet wird. Bei 7 und 8: Weitere Dehnungsreize, deren jeder mit ausgiebiger einmaliger Kontraktion beantwortet wird. (Der schräge Abstrich hinter 6 ist zur Korrektur einer Schreibstörung willkürlich eingefügt.)

die den Vorhof zur Systole auf Dehnungsreize hin befähigen. Greifen diese Tonusreize unmittelbar an den Vorhofsganglienzellen an, oder sind noch besondere „sensible" Perzeptionsapparate vorhanden? Mit anderen Worten: besteht die zwischen Reiz und Erfolg durchlaufene Bahn nur aus nervösem Zentralapparat und dessen Ausläufern zum Erfolgsorgan, oder handelt es sich um eine echte Reflexbahn, die aus perzipierenden Elementen, afferenter Bahn, Nervenzelle und efferenter Bahn besteht?

Darauf geben die folgenden Versuche eine Antwort (Versuch 12—14):

Fasst man einen Kammerstreifen, belässt ihn aber in Kontinuität mit dem Vorhof, so zeigt auch er die im vorigen Abschnitt beschriebene Eigenschaft des Vorhofs, die Tonuserhöhung durch Dehnungsreiz. In diesen Fällen trifft der Reiz selbst nur den ganglienarmen Kammer-

teil, der zwischen den beiden Federklammern ausgespannt und der Dehnung preisgegeben ist; der Vorhof selbst (d. h. also die ganglienzellhaltigen Herzteile) wird bei dieser Versuchsanordnung, obwohl er dem Präparat noch anhängt, nicht unmittelbar vom Dehnungsreiz betroffen. Die Applikationsstelle des Reizes ist also dieselbe wie in der früheren Versuchsreihe mit vom Vorhof abgetrennten Kammerstreifen. Trotzdem reagiert jetzt auch der Kammerstreifen auf Dehnungsreize mit einer Systole, während keine Antwort erfolgt, wenn die sinuswärts davon belegenen nervenhaltigen Herzteile von ihm abgetrennt sind.

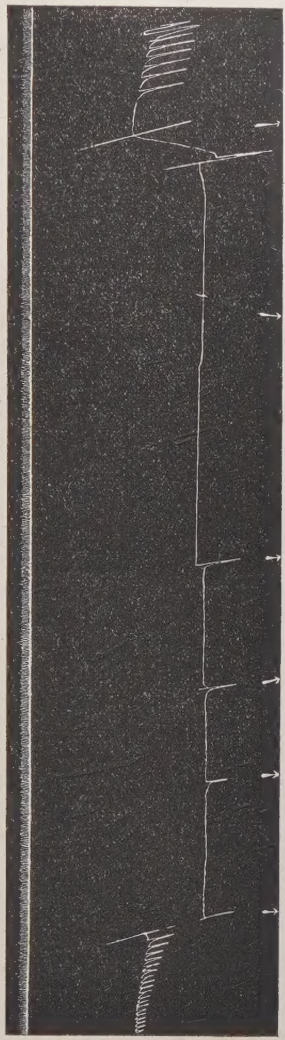

Abb. 2. Ausschnitt aus der Kurve des Versuchs 21. Bei 1: Dehnungsreiz, 90 Min. nach Digitalisgabe, gefolgt von Übergang in extrem systolischen Stillstand. Bei 2: Kokain 2×10^{-4}. Bei 3: Eine spontan auftretende Einzelkontraktion. Bei 4 und 5: Weitere spontane Einzelkontraktionen. Bei 6: Dehnungsreiz, 9 Min. nach der Kokaingabe; beantwortet mit sofortigem Übergang in den diastolischen Anfangstonus und mit Einsetzen rhythmischer Schlagtätigkeit.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass für das Zustandekommen der Wirkung ausser dem Dehnungsreize auch noch die Anwesenheit nervöser ganglionärer Elemente erforderlich ist. Der Dehnungsreiz braucht aber nicht auf diese Elemente ausgeübt zu werden; er ist auch wirksam, wenn der ganglienzellfreie Herzteil betroffen wird. Den ganz ausserhalb des Reizbereichs liegenden ganglionären Elementen muss der Reiz, auf den sie tonisierend antworten, von der entfernt gelegenen Reizstätte zugetragen werden. Es ist kaum eine andere Erklärung möglich, als dass es sich um eine Reflexbahn handelt, die von der Kammerwand über ganglionäre, in dem Kammerstreifen selbst nicht zu findende Elemente zu der Kammermuskulatur verläuft. Normalerweise ist diese Reflexbahn mit der bisher verwendeten Versuchs-

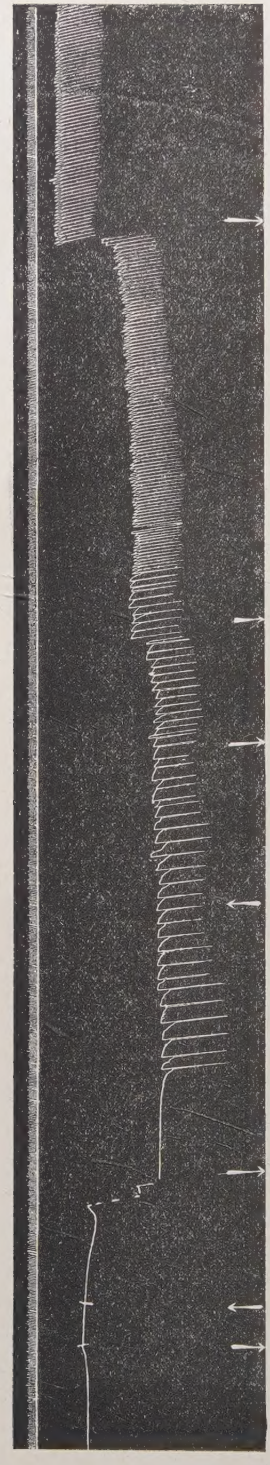

Abb. 3. Ausschnitt aus der Kurve des Versuchs 23. Bei 1: Dehnungsreiz, 30 Min. nach Digipurat (entsprechend 1.4×10^{-5} Digitoxin), gefolgt von alsbaldiger Tonuserhöhung bei erhaltener Schlagtätigkeit. Bei 2: Dehnungsreiz, beantwortet durch geringe Tonuserhöhung. Bei 3 und 4: Chloralhydrat je 1×10^{-4}. Bei 5: Dehnungsreiz, der statt mit Tonuserhöhung mit Tonussenkung bis ungefähr zur ursprünglichen Tonuseinstellung beantwortet wird. Bei 6: Chloralhydrat 2×10^{-4}; trotz der erneuten Chloralhydratgabe keine Erholung zur Schlagtätigkeit mehr. Bei 7: Dehnungsreiz.

anordnung nicht nachzuweisen, sondern nur nach einer Digitalisbehandlung in höheren Dosen. Digitalis sensibilisiert also den Tonusreflex der Herzmuskulatur.

7.

Es wurde nun anhangsweise versucht, diesen Angriffspunkt der Digitalis am Nerven durch Prüfung pharmakologischer Antagonisten deutlich zu machen. In Frage kamen zunächst Narkotika der aliphatischen Reihe. Sie müssten in Dosen gegeben werden, die imstande wären, den Nerven zu beeinflussen, aber nicht den Muskel. Der Tonusreflex müsste dadurch aufzuheben sein. Meine Versuche (Versuch 23, 24) geben darauf keine eindeutige Antwort. Es gelingt zwar, die systolische Kontraktur aufzuheben, und zwar durch Chloralhydratkonzentrationen von $2-4 \times 10^{-4}$; vgl. die Abb. 3 zu Versuch 23. Es konnte aber nicht nachgewiesen werden, dass der Herzstreifen erregbar blieb.

8.

Ein zweiter Antagonist ist Kokain.

Erich Meyer und Weiler[1]) haben angenommen, dass der Elastizitätserhöhung, in der sie die wesentlichste Digitaliswirkung sehen, eine Elastizitätsverminderung durch Kokain entspräche. Auch Schmiedeberg[2]) stimmte dieser Deutung ihrer Beobachtungen zu. Danach wäre

1) M. m. W. S. 1525. 1916; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 80, S. 131. 1916.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 82 S. 159. 1918.

Kokain im engsten Sinne ein Antagonist der Digitalis, indem es an genau der gleichen Funktion des Muskels die entgegengesetzte Wirkung entfaltete.

Die Versuche von Erich Meyer und Weiler, aus denen der Digitalis-Kokain-Antagonismus hervorgeht, gründen sich auf frühere Versuche der beiden Verfasser am quergestreiften Muskel [1]). Sie haben durch Magnus [2]) eine bemerkenswerte Klärung gefunden, durch die eine gewisse Verschiebung in der Auffassung dieses Antagonismus am quergestreiften Muskel stattfindet. Er konnte nämlich zeigen, dass der primäre Angriffspunkt der beiden antagonistischen Stoffe — des Tetanustoxins und Kokains — am quergestreiften Muskel nicht ganz der gleiche ist. Während das Tetanustoxin Übererregbarkeit oder Bahnung an einer zentraleren Stelle des für den Tonus maassgebenden Reflexbogens bedingt, wirkt Kokain dadurch antagonistisch, dass es den sensiblen Anfangspunkt der Reflexbahn lähmt.

Nach den Ergebnissen der vorausgehenden Abschnitte haben wir nun für den Herzmuskel die gleichen Verhältnisse anzunehmen, wie sie sich nach Magnus für den Skelettmuskel ergeben. Und wenn in der Tat Kokain auf die Erregbarkeitssteigerung unseres Reflexbogens am Herzen durch Digitalis antagonistisch wirkt, so ist zu fragen, ob dies nicht durch eine Reizausschaltung am sensiblen Ende der durch Digitalis überregbar gemachten Reflexbahn bewirkt wird.

Zur Beantwortung dienten die Versuche 15—22. Der durch Digitaliseinwirkung systolisch stillstehende Herzstreifen wurde mit Kokain in Konzentrationen von $2-6 \times 10^{-4}$ behandelt. Während bei Versuchen ohne Kokain die Systole stets irreversibel war, machte die Systole nach Kokainbehandlung auf mechanischen Reiz teilweise in plötzlichem, teilweise in allmählichem Übergang (Versuch 27, 22) wieder einer diastolischen Stellung Platz. In einem Versuch (Versuch 21) nahm der Streifen nach Kokaingabe aus dem systolischen Stillstand heraus spontan seine Schlagtätigkeit wieder auf und ging erst nach längerer Zeit in den diastolischen Stillstand über. In einem anderen (Versuch 16) erschlaffte der Streifen sofort diastolisch und konnte durch leichte mechanische Reize zu Kontraktionen von normaler Höhe veranlasst werden. (Vgl. die Schlussteile der Abb. 1 und 2.) Auch Vorbehandlung mit Kokain war in gleichem Sinne wirksam; wurde es schon vor dem systolischen Stillstand gegeben, so reagierte der Muskel, der in starker Tonuserhöhung schlug, nicht mit der Systole auf Dehnungsreiz. [In zwei Fällen fehlte eine Wirkung des Kokains. Bei Versuch 15 lag es vielleicht an der geringen Dosis Kokain (Konzentration 2×10^{-4}). In Versuch 18 hatte der Muskel bereits auf Digitalis nicht besonders angesprochen, daher war eine Kokainwirkung auch nicht zu erwarten.]

Es stellte sich also heraus, dass der durch Digitalisbehandlung und Dehnungsreiz in systolischen Stillstand

1) M. M. W. Nr. 49 S. 1569. 1917.
2) Ebenda S. 551. 1919.

gebrachte Herzstreifen nach Kokaingaben seine Tonushöhe verliert, teilweise zu Einzelkontraktionen auf Dehnungsreiz und selbst zu rhythmischen Schlagperioden veranlasst werden kann. Der Dehnungsreflex wird nach reichlicher Kokaingabe nicht mehr beantwortet, die als Dehnungsreflex zustande gekommene Tonuserhöhung durch Kokain wieder aufgehoben.

9.

Gewisse Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen berühren sich eng mit Beobachtungen Pietrkowski's [1]) am Herzen.

Auch er hat, wenn auch mit anderer Versuchsanordnung, die Tonusverhältnisse der Kammermuskulatur nach Dehnungsreiz geprüft. Seine Versuche bilden in einem Punkte eine Ergänzung der unsrigen. Nach unserer Versuchsanordnung war es nicht möglich zu prüfen, ob auch ein Dehnungsreiz auf den Vorhof den Tonus der Kammermuskulatur steigert. Und gerade das ist nun der wesentlichste Inhalt der Versuche Pietrkowski's Denn er hat stets den Tonus des Ventrikels geschrieben und gesehen, dass dieser Tonus bis zu einem systolischen Stillstand ansteigt, wenn man durch Lufteinblasung in den Vorhof einen Dehnungsreiz auf diesen ausübt. Doch hat ihm wiederum seine Methode nicht ermöglicht zu prüfen, inwieweit ein Dehnungsreiz der Kammer selbst zur Kammersystole führt, und ob hierzu die Anwesenheit von Vorhofselementen erforderlich ist.

Entsprechend der andersartigen Methodik weicht nun die Deutung, die Pietrkowski seinem Ergebnis gibt, von derjenigen, die sich uns aufdrängt, wesentlich ab. Er schliesst aus der Empfindlichkeit der durch Vorhofsdehnung „latent tonisierten Muskelzelle" gegen Steigerung des osmotischen Druckes und aus ihrer Unempfindlichkeit gegen am Nerven ansetzende Gifte, wie Adrenalin und Atropin, dass der geänderte Tonuszustand dem Ventrikel durch die muskulären Verbindungen zwischen Vorhof und Ventrikel übermittelt wird. Er ist überhaupt der Ansicht, dass die gesamte Tonusfunktion auf Vorgängen beruht, die sich ausschliesslich an den muskulären Elementen — er denkt dabei an eine Veränderung der Zellmembran — abspielen. Er kann naturgemäss aus seinen Versuchen heraus zu der Frage keine Stellung nehmen, warum eine Tonisierung nicht auch auf Reize hin stattfindet, die an der mit Tonussteigerung antwortenden Zelle selbst ansetzen, warum also nicht auch Kammerreize die Kammer tonisieren.

Gerade diese Frage beantworten aber meine Versuche. Sie zeigen, dass zur Beantwortung eines Kammerreizes mit Kammersystole die Anwesenheit des Vorhofs erforderlich ist. Der Weg von der Reizperzeption zum systolischen Erfolg muss also stets den Vorhof passieren, auch in den Fällen, wo der Vorhof nicht der Ausgangspunkt des Reizes ist.

---

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 81 S. 35. 1917.

Eine Analyse, die sich nur mit dem Weg vom Vorhof zum Erfolgsorgan in der Kammer befasst, lässt aber die rezeptive Seite des ganzen Reflexes — soweit man von einem solchen auch dann sprechen kann, wenn es sich etwa nur um einen Prozess handelt, der lokal an der Muskelzelle vor sich geht — gänzlich ausser acht. Infolgedessen ist der Vorgang nicht erschöpfend auseinandergelegt, auch wenn die Annahme Pietrkowski's, dass die Übermittlung vom Vorhof zum Ventrikel nur muskuläre Verbindungen benutzt, zu Recht bestehen sollte. Es bleibt dann immer noch zu erklären, auf welche Weise dem Vorhof die durch den Reiz ausgelösten Impulse zufliessen.

Es ist nun recht unwahrscheinlich, dass auch diese afferente — rückläufige, weil den atrioventrikulären Schlagimpulsen des Herzens entgegengerichtete — Bahn rein aus muskulären Elementen besteht. Um diese unwahrscheinliche Vorstellung aufrechtzuerhalten, müsste man annehmen, dass der Herzmuskel ein nicht nur in einer Richtung vom Sinus zur Kammer kontinuierlich verlaufendes Gebilde sei, sondern dass er schlingenförmige Gebilde enthalte mit einem von der Kammer zum Vorhof und einem in umgekehrter Richtung vom Vorhof zur Kammer verlaufenden Schenkel.

Zu einer solch umständlichen Annahme müsste man greifen, wollte man die Hypothese stützen, dass ein Tonusreflex, der entsprechend unseren Beobachtungen der Anwesenheit eines entfernt liegenden Organteils bedarf, auf rein muskulären Wegen ablaufe. Viel näherliegend ist die Erklärung, dass der an die Anwesenheit des Vorhofes gebundene Kammerreflex auf Kammerreize das gleiche Substrat hat, das man auch für andere Tonusreflexe, insbesondere auch für denjenigen des quergestreiften Muskels, auf am Muskel selbst ansetzende Reize annehmen muss, nämlich ein aus afferenter Bahn, zellulärem Nervenelement und efferenter Bahn bestehendes System.

Bei dieser Auslegung der Tonusverhältnisse am Herzen, die sich aus unseren Versuchen aufdrängt, wäre eine Neuheit für das Herz darin zu finden, dass es über sensible, reizperzipierende Elemente verfügt, die mit dem motorischen Erfolgsorgan durch eine nervöse Reflexbahn verknüpft sind. Nach den zahlreichen Ermittelungen an anderen Organen, insbesondere nach den in enge Analogie zu setzenden und vor allem von Magnus studierten Verhältnissen des Skelettmuskels hat eine solche Annahme nichts Ungewöhnliches mehr.

Scheinbare Schwierigkeiten entstehen dieser Hypothese zunächst aus den pharmakologischen Verhältnissen, nämlich aus der Unbeeinflussbarkeit des Tonusreflexes durch Adrenalin, besonders aber durch Atropin, die wir selbst zwar nicht nachgeprüft haben, die aber aus den Beobachtungen Pietrkowski's angenommen werden darf. Ohne weiteren Untersuchungen vorgreifen zu wollen, die die

Einflüsse autonomer Gifte auf unsere Reflexbahn erst noch näher nachzuprüfen hätten, darf doch wohl gesagt werden, dass diese pharmakologischen Verhältnisse nicht unvereinbar mit unseren Feststellungen sind.

Man kann zunächst sogar an eine Erklärung denken, welche die Annahme zweier getrennter Substrate umgeht. Man würde dann den Angriffspunkt der autonomen Gifte zentralwärts von der eigentlichen Reflexbahn in den Verlauf des gleichen Bahnsystems zu verlegen suchen. Dieser Erklärung entsteht aber eine Schwierigkeit aus früheren Beobachtungen des hiesigen Instituts [1]). Sie weisen besonders deutlich darauf hin, wie peripher sowohl die Accelerans-, als auch die Vagusendigungen im Herzen gelegen sind, an denen der herrschenden Annahme zufolge Atropin und Adrenalin angreifen.

Eine zweite Verwickelung durch pharmakologische Verhältnisse erfährt die Vorstellung vom Tonusreflex des Herzens durch dessen Abhängigkeit von den Herzglykosiden. Dass der von uns beobachtete Reflex am normalen Substrat nicht in Erscheinung tritt, sondern der Digitalisbehandlung bedarf, kann zunächst vernachlässigt werden. Die Ausschläge, die am isolierten Herzstreifen mit unserer Methode gemessen werden können, sind so grobe, dass ein schwächerer Erfolg des Reizes, wie er vielleicht ohne Digitalisierung zustande kommt, der Beobachtung entgehen kann.

Viel bemerkenswerter ist, dass die Digitalis, die ja in höheren Dosen gerade zu einer Blockierung zwischen Vorhof und Kammer, also zu einer Verschlechterung der Überleitung der Schlagimpulse führt, für die Überleitung der Tonusimpulse eine Bahnung herbeiführt. Dem gegenüber bedeutet es nicht viel, dass nach den Erfahrungen aller der Forscher, die die Digitalisbeeinflussung des Vorhofflimmerns studiert haben, niedrige Digitalisdosen die Überleitung erleichtern. Denn es kann nicht geleugnet werden, dass, soweit unsere Methode überhaupt Feststellungen erlaubt, nur hohe Digitalisgaben die Sensibilisierung bewirken.

Man gelangt also auch von dieser Seite her zu Beobachtungen, nach denen man dem Tonusreflex eine besondere, von den sonstigen Verbindungswegen der einzelnen Herzteile untereinander auch pharmakologisch gesonderte Bahn zuzuweisen geneigt ist. Am leichtesten würde sich das erklären, wenn man für die Überleitung der Kontraktionsimpulse muskuläre, für die der Tonusimpulse nervöse Elemente annehmen dürfte. Aber auch wenn alle Verknüpfungen zwischen Vorhof und Kammer nervösen Charakter tragen, muss man eben die entgegengesetzte Reaktion der Kontraktions- und der Tonusüberleitung auf die gleiche Digitalisdosis mit der Annahme zweier getrennter Substrate erklären.

Zusammenfassung.

1. Ausgeschnittene Froschherzstreifen zeigen, wie bereits aus Loewe's Versuchen hervorgeht, auf Zusatz von Herzglykosiden zur umspülenden Lösung keine der sonst für diese Substanzen charakte-

1) Loewe u. Harries loc. cit.

ristischen Wirkungen. Dabei ist gleichgültig, ob die Herzglykoside in hoher oder in niederer Dosis angewendet werden, ob die isolierten Herzteile mit erhaltener oder mit erloschener Schlagtätigkeit überleben, endlich auch, ob die Streifen der Kammer oder dem Vorhof entstammen.

2. Ein Dehnungsreiz übt auf unvorbehandelte Froschherzstreifen beliebiger Herkunft höchstens eine allgemeine Reizwirkung aus, lässt aber keine Tonusveränderung des Herzstreifens erkennen.

3. Ein deutlicher Einfluss der Herzglykoside tritt nun aber am isolierten überlebenden Vorhofstreifen zutage, wenn während ihrer Einwirkung ein Dehnungsreiz appliziert wird. Dieser wird vom digitalisierten, schlagenden oder stillstehenden Herzstreifen mit hochgradigster, langanhaltender Tonuserhöhung beantwortet.

4. Digitalisierte Kammerstreifen zeigen diesen Dehnungsreflex nur dann, wenn ihnen noch Vorhofteile anhaften.

5. Die Systole im Gefolge eines Dehnungsreizes auf den digitalisierten Herzstreifen kann durch Narkotika (Chloralhydrat) und durch Kokain verhütet werden. Die Narkotika waren bisher nur in solchen Dosen wirksam, die auch die erregende Wirkung von Dehnungsreizen auf die Schlagfunktion sowie auch die spontane Schlagtätigkeit aufhoben. Dagegen konnte das Kokain so zur Wirkung gebracht werden, dass es zwar die Dauersystole im Gefolge des Dehnungsreizes, nicht aber die Erregbarkeit und Schlagfähigkeit des Herzstreifens zum Erlöschen brachte.

Alle diese Beobachtungen führen zu folgenden Schlüssen:

6. Am Herzen kann eine reflektorische Einrichtung nachgewiesen werden, die es ihm ermöglicht, auf Dehnungsreize mit Tonuserhöhung zu antworten. Zum Zustandekommen dieses Reflexes ist die Anwesenheit von Vorhofteilen erforderlich, woraus auf den nervösen Charakter dieses Reflexbogens geschlossen werden muss. Er verläuft über die ganglionären Elemente der oberen Herzteile. Die Reizauslösung kann sowohl von der Kammer wie vom Vorhof aus stattfinden; das beweist zum mindesten für die Kammer die Anwesenheit sensibler, auf Dehnungsreize ansprechender Nervenendigungen. Erfolgsorgane des Reflexbogens sind gleichfalls sowohl Kammer- wie Vorhofsmuskulatur. — Diese Vorstellungen werden noch besonders gestützt durch die auswählende Wirksamkeit mässiger Kokaindosen, welche den Tonusreflex lähmen, ohne die sonstigen Funktionen des Herzens aufzuheben.

7. Der hier beschriebene Tonusreflex, den, freilich unter andersartiger Deutung, bereits Pietrkowski am normalen Herzen beobachtet hat, wird mit der Methode des überlebenden Herzstreifens erst sichtbar nach vorausgegangener Behandlung mit Herzglykosiden. Die Digitaliskörper sensibilisieren also den Reflexapparat. Es muss vorläufig noch

dahingestellt bleiben, ob die Digitaliswirkung in einer Empfindlichkeitssteigerung der perzipierenden Nervenendigung oder in einer an Faser oder Nervenzelle des Reflexbogens sich abspielenden Bahnung besteht. Die Annahme eines unmittelbaren Angriffs der Digitalis aber am Herzmuskel selbst, für welche sich die Forscher bisher meist entschieden hatten, muss mit dem Augenblicke fallen gelassen werden, in welchem die Digitalis sich uns am ganglienfrei isolierten überlebenden Herzstreifen als unwirksam erwies, aber sogleich zu charakteristischen systolischen Effekten führte, wenn nervöse Herzelemente erhalten geblieben waren und in Anspruch genommen wurden.

8. Es bestätigt sich also auch mit der Methode des überlebenden Herzstreifens unter Heranziehung der in dieser Mitteilung beschriebenen Hilfsverfahren, dass die Digitaliswirkung am Herzen in einer Tonuserhöhung besteht. Gleichzeitig ergibt sich aber, dass auch am Herzmuskel die Tonusfunktion keine rein muskuläre Funktion ist, sondern dass der Muskeltonus auch hier, wie am Skelettmuskel, von nervösen Bahnen her aufrechterhalten wird, denen die Impulse, mindestens teilweise, von zentripetalen, im motorischen Erfolgsorgan selbst entspringenden Fasern zugetragen werden. Danach ist es untunlich, diese reflektorische Tonusfunktion noch fernerhin als Elastizität zu bezeichnen. Dieser Ausdruck ist unnötig und irreführend, auch wenn, wie das von Schmiedeberg geschieht, seine Unterschiedlichkeit von der rein physikalischen Elastizitätsfunktion des Muskels ausdrücklich durch die Bezeichnung „vitale Elastizität" hervorgehoben wird. Denn auch dann besteht noch die Versuchung, ihren Sitz in der Muskelsubstanz zu suchen, eine Täuschung, die sich sowohl am Skelettmuskel wie am Herzmuskel für die Deutung des Kokainantagonismus gegenüber tonuserhöhenden Substanzen verhängnisvoll erwiesen hat. Indem Magnus die nervös reflektorische Abhängigkeit des Skelettmuskeltonus in den Mittelpunkt zog, konnte er widerlegen, dass das Kokain hier eine unmittelbar elastizitätsvermindernde Wirkung an einem muskulären Substrat habe, und zeigen, dass der Kokainantagonismus zum Beispiel gegenüber dem Tetanustoxin nicht anders wie sonst an der sensiblen Nervenendigung als dem reizperzipierenden Anfangspunkt einer für den Tonus maassgeblichen Reflexbahn ansetze. Genau dieselbe Richtigstellung ergibt sich nun aus unseren Versuchen für die bisherige Deutung des Kokain-Digitalis-Antagonismus am Herzen. Auch hier handelt es sich nicht um zwei entgegengesetzt gerichtete Einflüsse auf eine muskuläre Elastizitätsfunktion, sondern um einen erregbarkeitssteigernden Einfluss an irgendeinem Punkte der nervösen Tonusreflexbahn und um dessen Ausschaltung durch Lähmung des sensiblen Ausgangspunktes der Bahn.

Lebenslauf.

Am 17. Februar 1892 wurde ich, Paul Johannes Heinrich Wichels, in Geestemünde als Sohn des Volksschullehrers Johann Wichels geboren. Ich bin lutherischer Konfession und preußischer Staatsangehöriger. $2^1/_2$ Jahre besuchte ich die Volksschule in Geestemünde und 9 Jahre das Gymnasium in Bremerhaven, das ich Ostern 1911 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Vom 1. April 1911 bis 30. September 1911 genügte ich dem ersten Teil meiner Dienstpflicht beim Inf.-Reg. 94 in Jena. Gleichzeitig studierte ich Medizin in Jena, wo ich nach fünf Semestern am 1. August 1913 die ärztliche Vorprüfung bestand. Je ein Semester studierte ich dann in Berlin und Heidelberg. Bei Ausbruch des Krieges wurde ich als Sanitätsgefreiter beim Feldartillerieregiment 11 eingezogen und zum Res.-Feldartillerieregiment 51 versetzt. Mit diesem rückte ich ins Feld und wurde am 29. Oktober 1914 zum Feldunterarzt ernannt. Nach kurzer Tätigkeit beim Staffelstab 327 und 328 wurde ich im Juli 1915 zum Res.-Infanterieregiment 235 versetzt, dem ich ununterbrochen bis zum 1. November 1918 angehörte. Am 12. Dezember 1916 wurde ich zum Feldhilfsarzt ernannt. Zwei Semester studierte ich nach Beurlaubung aus dem Feld in Göttingen Medizin und bestand im Juli 1919 dort die ärztliche Staatsprüfung.

Altenburg
Pierersche Hofbuchdruckerei
Stephan Geibel & Co.